

# Detoxificatie van patiënten met GHB-afhankelijkheid

G.H. DE WEERT-VAN OENE, A.F.A. SCHELLEKENS, B.A.G. DIJKSTRA, R. KAMAL, C.A.J. DE JONG

**ACHTERGROND** Recent is een nieuwe detoxificatiemethode voor GHB-afhankelijkheid ontwikkeld, gebruikmakend van farmaceutisch GHB.

**DOEL** Beschrijven van de populatie GHB-afhankelijke patiënten in de intramurale verslavingszorg, het verloop van detoxificatie en van het beloop tot 3 maanden na detoxificatie.

**METHODE** 229 patiënten werden gevolgd tijdens en na intramurale detoxificatie. Psychiatrische klachten, onthoudingssymptomen en terugval werden geïnventariseerd.

**RESULTATEN** Patiënten waren gemiddeld 29 jaar, 69% was man. Zij hadden hoge scores op angst en depressieve klachten. Detoxificatie was succesvol bij 86% van de patiënten en verliep doorgaans mild en ongecompliceerd. Twee derde van de patiënten viel binnen drie maanden na detoxificatie terug in GHB-gebruik.

**CONCLUSIE** Detoxificatie bij GHB-afhankelijkheid middels farmaceutisch GHB is een veilig alternatief voor de benzodiazepinen methode. Het hoge terugvalpercentage na detoxificatie is echter problematisch.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 55(2013)11, 885-890]

**TREFWOORDEN** detoxificatie, GHB, onthouding

Gamma-hydroxyboterzuur (GHB) wordt sinds de jaren negentig gebruikt in het uitgaanscircuit in de grote steden, vooral in het westen van Nederland. De laatste jaren wordt GHB in toenemende mate ook buiten het uitgaanscircuit gebruikt door jongeren in het noorden, oosten en zuiden van het land (Beurmanjer e.a. 2012). Het middel wordt gebruikt vanwege de ontspannende werking, euforie, seksuele stimulering en sedatie. De werking is snel en kortdurend (3 tot 4 uur). Farmacologie en farmacokinetiek worden elders beschreven (Andresen e.a. 2011; Wong e.a. 2004).

Gezondheidszorg – met name spoedeisende hulp – en politie worden in toenemende mate geconfronteerd met problemen rond GHB-gebruik, vaak ten gevolge van intoxicatie of overdosering. Intoxicatieverschijnselen variëren van agitatie, fysieke agressie en ontremd gedrag tot

ernstige sedatie en coma (o.a. Veerman e.a. 2010).

Bij herhaaldelijk GHB-gebruik (frequenties > 4 x per dag; > 2-4 x per week) kan binnen enkele weken afhankelijkheid ontstaan (Perez e.a. 2006). Onthoudingsverschijnselen variëren daarbij van licht (tremoren, tachycardie, transpireren en hypertensie), tot ernstig (plotselinge temperatuurschommelingen, hartritmestoornissen, epileptische insulten en psychose) (Van Noorden e.a. 2010; Zvosec e.a. 2011).

Het aantal aanmeldingen bij de verslavingszorg in verband met excessief GHB-gebruik neemt toe. In 2003 meldden zich 80 patiënten, in 2011 waren dat er 659 (Wisselink e.a. 2012).

GHB-afhankelijke patiënten worden veelal omschreven als jong (gemiddeld 28 jaar) en het gaat relatief vaak om vrouwen in vergelijking met andere patiënten in de verslavingszorg (33 versus

23%) (Brunt e.a. 2013; Wisselink e.a. 2012). Over comorbide psychiatrische problematiek is weinig bekend.

Detoxificatie vindt veelal plaats met hoge doseringen benzodiazepinen, tot 300 mg diazepam-equivalentie (Van Amsterdam e.a. 2012). Psychotische ontregeling wordt vaak als complicatie gezien. Dit is verklaarbaar, omdat benzodiazepine een GABA-A-receptoragonist is. Benzodiazepinen zouden dus de effecten van GHB die ontstaan via activatie van GABA-B-receptoren niet kunnen kopiëren en dientengevolge de heftige ontwenningsklachten bij fors GHB-misbruik niet onder controle kunnen krijgen.

Detoxificatie met farmaceutisch GHB is mogelijk een veilig alternatief (De Jong e.a. 2012). Hierbij worden patiënten gestabiliseerd op farmaceutisch GHB (titratiefase), waarna GHB geleidelijk wordt afgebouwd op basis van klinische manifestaties in gemiddeld 10 dagen. In deze afbouw-fase krijgen patiënten om de 2 à 3 uur farmaceutisch GHB in afnemende doseringen (voor gedetailleerde beschrijving: Kamal e.a. 2013). Vergelijkend onderzoek naar de twee methoden (benzodiazepinen vs. farmaceutisch GHB) ontbreekt, evenals gecontroleerd en gerandomiseerd onderzoek naar de effectiviteit van de verschillende afbouw- of behandelmethoden.

Vanwege de toenemende problematiek van patiënten die GHB gebruiken en ervan afhankelijk zijn geworden, is in 2010 een GHB Monitor gestart. De belangrijkste uitkomsten van deze monitor vatten wij in dit artikel samen. De volgende vragen zullen wij daarbij beantwoorden: wat zijn demografische kenmerken en psychiatrische symptomen van GHB-afhankelijke patiënten in de intramurale Nederlandse verslavingszorg? Hoe verloopt de detoxificatie bij GHB-afhankelijkheid middels farmaceutisch GHB? Wat is het beloop na detoxificatie?

## METHODE

### Patiënten

In aanmerking kwamen GHB-afhankelijke patiënten, opgenomen tussen maart 2011 en augustus 2012, in participerende instellingen voor verslavingszorg of geestelijke gezondheidszorg. Het betrof 427 opnames, waarvan er 370 in aanmerking kwamen voor intramurale GHB-detoxificatie. Hiervan werden er 274 (74%) geïncludeerd. Vier patiënten werden gedetoxificeerd middels benzodiazepinen, 16 vielen buiten de dataverzamelingsperiode en 76 konden niet worden geïncludeerd om logistieke redenen. Het aantal unieke patiënten bedroeg 229. Resultaten betreffende patiëntkenmerken hadden betrekking op de 229 unieke patiënten; resultaten betreffende het beloop van de ontgiftiging op de 274 opnames. De wel en niet geïncludeerde patiënten verschilden niet significant wat betreft geslacht, leeftijd en wijze van afronding van de detoxificatie (Dijkstra e.a. 2013).

### Metingen

Een volledig overzicht van alle gebruikte instrumenten wordt gegeven in het eindrapport van de GHB Monitor (Dijkstra e.a. 2013).

Sociaaldemografische gegevens werden ontleend aan de instellingsregistraties. Het gebruik van psychoactieve stoffen, anders dan GHB, werd geïnventariseerd met de gebruiksmatrix uit de MATE 2.1 (Schipper e.a. 2011). Psychiatrische klachten werden in kaart gebracht met de *Depression, Anxiety Stress Scale* (DASS; Schipper e.a. 2011) en de *Brief Symptom Inventory* (BSI; De Beurs 2006, 2009). De DASS werd afgenomen tijdens intake; de BSI bij opname in de kliniek.

Het verloop van de detoxificatie werd gemonitord middels de *Subjectieve* (SOS) en de *Objectieve Onthoudingsschaal* (OOS). De SOS volgt het format van de *Subjective Opiate Withdrawal Scale* en dekt alle in de DSM-IV beschreven onthoudingsklachten voor psychoactieve stoffen. De patiënt scoort 33

onthoudingssymptomen op een 5-puntsschaal (0 = helemaal niet – 4 = heel erg, met een maximale score van 132). De OOS bestaat uit 22 observeerbare kenmerken en 12 anamnestiche gegevens en werd ingevuld door de verpleegkundige. De verpleegkundige legde ook temperatuur, polsfrequentie en bloeddruk vast. De lijsten werden ingevuld 10 minuten voor en direct na een GHB-gift tijdens de titratie- en afbouwfase en daarna dagelijks tijdens de herstelfase.

Gegevens over het ontslag werden verzameld middels registratie van de behandelingsuitkomst door de hulpverlener. Drie maanden na ontslag werden patiënten geïnterviewd door de onderzoeksverpleegkundige. Hierbij werd een voor dit doel geconstrueerde vragenlijst, gebaseerd op de MATE 2.1, afgenomen over gebruik van GHB en andere middelen in de afgelopen drie maanden.

## Procedure

Patiënten gaven *informed consent* voor anonieme verwerking van hun gegevens in de GHB Monitor en het off-labelgebruik van farmaceutisch GHB. De medisch-ethische toetsingscommissie van Medisch Spectrum Twente achtte formele toetsing niet nodig vanwege het observationele karakter van de monitor. Alle data werden geanalyseerd middels SPSS.

## RESULTATEN

### Demografische gegevens en verslavingsgeschiedenis

De 229 patiënten waren overwegend mannen (69%). In vergelijking tot alle opnames in de verslavingszorg waren er veel vrouwen (31 versus 23%). De gemiddelde leeftijd was 29,4 jaar (SD 7,2). Bijna een kwart van de opnames vond niet-regulier plaats: in crisis (13%) of met spoed (10%). Opnames waren vrijwel allemaal vrijwillig (94%).

Alle onderzochte patiënten gebruikten dagelijks GHB in doseringen variërend van 89 tot 360 ml per dag. Een op de tien gebruikte ook GBL. De meeste patiënten gebruikten ook andere middelen

naast GHB: alcohol (51%), sedativa (42%), cannabis (41%), amfetamine (41%) en/of cocaïne (31%).

Een groot aantal patiënten meldde complicaties als gevolg van GHB-gebruik in het verleden: bewustzijnsverlies (84%), SEH-bezoek vanwege intoxicatieverschijnselen (43%). Bij een op de vijf patiënten was ooit opname op een IC nodig geweest. Twee derde van de patiënten (68%) gaf aan zich vrijwel nooit zorgen te maken over de complicaties.

### Psychiatrische klachten

Patiënten scoorden hoog op depressie (18,1; SD 11,6), angst (16,1; SD 10,4) en stress (20,6; SD 10,6) zoals gemeten met de DASS. Ook op de BSI scoorden patiënten bij opname op alle schalen 'boven-gemiddeld', vergeleken met de normscores voor (poliklinische) psychiatrische patiënten.

### Beloop van de ontgiftiging

De maximale dosering GHB, zoals vastgesteld tijdens titratie, was gemiddeld 21,5 mg (SD 9,8). Binnen 11 dagen bouwde 83% van de patiënten vervolgens volledig af, gevolgd door een herstelfase van gemiddeld een week. De gemiddelde opnameduur was 20 dagen (SD 32). De grote spreiding in opnameduur werd vooral veroorzaakt door patiënten die een dermate hoge dosis GHB gebruikten dat afbouw met 2-3 ml per gift langer duurde dan gemiddeld.

De afbouw verliep doorgaans ongecompliceerd (90%), waarbij de volgende onthoudingssymptomen het meest gerapporteerd werden: craving, vermoeidheid, tremoren, transpireren, somberheid, een sloom en duf gevoel, slaapproblemen (slecht slapen, nachtmerries), rusteloosheid, pijnlijke botten en spieren, temperatuurswisselingen, angst en een gejaagd gevoel. De onthoudingsverschijnselen waren zowel in frequentie als in ernst het sterkst aanwezig tijdens de titratiedagen. De onthoudingssymptomen verminderden met iedere GHB-gift in frequentie en ernst. In de afbouwfase was er een verdere geleidelijke afname van onthoudingsverschijnselen.

De meeste patiënten (91%) kregen naast het farmaceutisch GHB andere medicatie ter behandeling van psychiatrische comorbiditeit en ter bestrijding van onthoudingsverschijnselen van GHB en andere middelen: 19% kreeg een antipsychoticum, 16% een bètablokker, 82% benzodiazepinen (veelal diazepam en temazepam) in lage doses (20-30 mg) en 3% biperideen.

Complicaties tijdens de titratie- of detoxificatieperiode waren delier ( $n = 11$ ), intoxicatie door misbruik van straat-GHB ( $n = 4$ ), hypertensie ( $n = 3$ ), tachycardie ( $n = 2$ ), agressief gedrag ( $n = 2$ ) of anders ( $n = 2$ ). Acht patiënten werden met acute intoxicatie of delier opgenomen. De meeste complicaties werden met aanpassing van de GHB-dosis en/of aanvullende medicatie effectief behandeld. Zes patiënten (2,2%) werden voor consultatie doorverwezen naar een algemeen ziekenhuis of een psychiatrische afdeling van een algemeen ziekenhuis (PAAZ). Deze patiënten werden dezelfde dag weer opgenomen in de verslavingszorginstelling voor verdere detoxificatie.

### Beloop na GHB-ontgiftiging

**Ontslag** Bij de 274 opnamen rondde 86% van de betreffende patiënten de detoxificatie volgens plan af. Van de patiënten besloten er 21 (8%) tot voortijdig vertrek en 18 (6%) werden gedwongen ontslagen, van wie 9 in verband met gebruik van straat-GHB op de afdeling.

**Follow-up** Bij follow-up – 3 maanden na ontslag – was twee derde van de patiënten in de tussenliggende periode teruggevallen in GHB-gebruik; de helft van hen gebruikte op het follow-upmoment weer dagelijks. Naast GHB gebruikten zij ook vaak andere middelen, zoals cocaïne (42%), amfetamine (44%) en benzodiazepinen (62%).

### DISCUSSIE

Conform de literatuur zijn patiënten met GHB-problemen gemiddeld jonger en vaker

vrouw dan andere patiënten in de verslavingszorg (Brunt e.a. 2012). Zorgelijk is het grote percentage patiënten met complicaties van GHB-gebruik in de voorgeschiedenis, met coma als meest voorkomende complicatie, zonder dat de patiënten zich hier zelf zorgen over maken. Herhaaldelijk 'out gaan' is een bekende complicatie van GHB-gebruik, die mogelijk neurotoxische effecten heeft op het brein (van Amsterdam e.a. 2012). Grote longitudinale studies naar blijvende schade bij mensen zijn echter nog niet verricht.

Voor zover ons bekend zijn er tot op heden evenmin systematische, gecontroleerde en gerandomiseerde studies verricht naar de effectiviteit van afbouw- en behandelmethoden bij GHB-afhankelijkheid. Ook de GHB Monitor is geen effectstudie en beoogt geen vergelijking tussen interventies. Bij de start van de GHB Monitor lag het wel in de planning een vergelijkende studie te doen tussen instellingen die afbouwen met GHB en die welke afbouwen met benzodiazepinen, maar om organisatorische redenen hebben laatstgenoemde hierin niet kunnen participeren.

De hier gepresenteerde GHB Monitor is wél een eerste fase in het onderzoek naar *evidence-based* detoxificatie bij GHB-afhankelijkheid. Het opzetten van een gerandomiseerde gecontroleerde trial kan deel uitmaken van een volgende fase in het onderzoek.

De GHB Monitor is een van de eerste studies waarin op systematische wijze psychiatrische symptomen bij GHB-afhankelijkheid in kaart werden gebracht. Patiënten rapporteerden veel depressieve klachten en angstklachten ten tijde van de detoxificatie. In hoeverre deze klachten passen bij gebruik en onthouding of een uiting zijn van comorbide stemmings- en/of angststoornissen, is niet duidelijk. Toekomstig onderzoek na langer durende abstinentie zal hierover opheldering moeten brengen. Aandacht voor angst- en stemmingsklachten binnen de behandeling van deze patiënten lijkt in ieder geval aangewezen.


Gezien de beperkte en goed behandelbare complicaties tijdens de hier gepresenteerde

detoxificatie middels farmaceutisch GHB, lijkt deze methode een veilig alternatief voor de detoxificatie middels benzodiazepinen.

Een belangrijk aandachtspunt bij GHB-afhankelijkheid is het hoge terugvalpercentage na ontslag uit de detoxificatieafdeling (66% in 3 maanden). Dit percentage is bijvoorbeeld hoger dan bij patiënten met alcoholafhankelijkheid (66% in 1 jaar). Het is daarom van belang dat, naast de aangeboden psychosociale behandeling, specifieke medicamenteuze interventies worden ontwikkeld ter voorkoming van terugval.

## CONCLUSIE

GHB-afhankelijke patiënten in de verslavingszorg hebben een demografisch profiel dat afwijkt van andere patiënten met middelenaafhankelijkheid. Zij rapporteren daarnaast veel angst- en stemmingsklachten. Detoxificatie met farmaceutisch GHB is relatief veilig en comfortabel. Na detoxificatie is er echter sprake van een hoog terugvalrisico.

 De GHB Monitor is in bestuurlijke samenwerking tot stand gekomen tussen NISPA en de Stichting Resultaten Scoren, het landelijke kenniscentrum voor verslaving, en wordt gesubsidieerd door het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Nederland.

## LITERATUUR

Amsterdam JGC van, Brunt TM, McMaster MTB, Niesink R, van Noorden MS, van den Brink W. Cognitieve schade door intensief gebruik en overdoses van GHB. *Tijdschr Psychiatr* 2012; 54: 1001-10.

Andresen H, Aydin BE, Mueller A, Iwersen-Bergmann S. An overview of gamma-hydroxybutyric acid pharmacodynamics, pharmacokinetics, toxic effects, addiction, analytical methods and interpretation of results. *Drug Test Anal* 2011; 3: 560-8.

Beurmanjer H, de Jong M, Poelmans I, de Weert-van Oene GH, red. *Tendens. Trends in wonen, werken en middelengebruik. De Gelderse sociale kwetsbaarheid en middelenmonitor. Editie 2011-2012.* Arnhem: IrisZorg; 2012.

Beurs E de. *Brief Symptom Inventory Handleiding*. Leiden: PITS; 2006. Addendum 2009.

Brunt TM, Koeter MW, Hertoghs N, van Noorden MS, van den Brink W. Sociodemographic and substance use characteristics of gamma hydroxybutyrate (GHB) dependent inpatients and associations with dependence severity. *Drug Alcohol Depend* 2013 <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.12.023>

Dijkstra B, de Weert-van Oene GH, Verbrugge CAG, de Jong CAJ. GHB-detoxificatie met farmaceutische GHB. Eindrapportage van de monitoring van DeTiTap® in de Nederlandse verslavingszorg. Nijmegen: NISPA; maart 2013.

Jong CA de, Kamal R, Dijkstra BAG, de Haan HA. Gamma-hydroxybutyrate detoxification by titration and tapering. *Eur Addict Res* 2012; 18: 40-5.

Kamal R, Dijkstra BAG, van Iwaarden JA, van Noorden M, de Jong CAJ. *Practice-based aanbevelingen voor de detoxificatie van patiënten met een stoornis in het gebruik van GHB.* Amersfoort: Resultaten Scoren; 2013.

Noorden MS van, Kamal R, de Jong CAJ, Vergouwen ACM, Zitman FG. GHB afhankelijkheid en -onthoudingssyndroom. *Diagnostiek en behandeling. Ned Tijdschr Geneesk* 2010; 154: A1286.

Perez E, Chu J, Bania T. Seven days of gamma-hydroxybutyrate (GHB) use produces severe withdrawal. *Ann Emerg Med* 2006; 48: 219-20.

Schippers GM, Boekman T, Buchholz A. MATE 2.1. Handleiding en protocol. Nederlandse bewerking: Schippers GM, Broekman T. Nijmegen: Bêta Boeken; 2011.

Veerman SRT, Dijkstra HN, Liefing-Kluft I. Levensbedreigende onthoudingsverschijnselen door gammahydroxyboterzuur. *Tijdschr Psychiatr* 2010; 6: 411-6.

Wisselink DJ, Kuijpers WGT, Mol A. *Kerncijfers verslavingszorg.* Houten: Stichting Informatievoorzieningen Zorg; 2012.

Wong CGT, Gibson M, Snead OC III. From the street to the brain: neurobiology of the recreational drug  $\gamma$ -hydroxybutyric acid. *TRENDS Pharmacol Sci* 2004; 25: 29-34.

Zvosec DL, Smith SW, Porrata T, Strobl AQ, Dyer JE. Case series of 226  $\gamma$ -hydroxybutyrate-associated deaths: lethal toxicity and trauma. *Am J Emerg Med* 2011; 29: 319-32.

AUTEURS

GERDIEN H. DE WEERT-VAN OENE, senior onderzoeker, Nijmegen Institute for Scientist-Practitioners in Addiction (NISPA) en IrisZorg, Arnhem.

ARNT F.A. SCHELLEKENS, psychiater, NISPA en UMC St Radboud, afd. Psychiatrie, Nijmegen.

BOUKJE A.G. DIJKSTRA, senior onderzoeker, NISPA Nijmegen en Novadic-Kentron, Vught.

RAMA KAMAL, verslavingsarts KNMG, NISPA, Nijmegen en Novadic-Kentron, Vught.

COR A.J. DE JONG, hoogleraar Verslaving en Verslavingszorg, NISPA, Radboud Universiteit Nijmegen.

Correspondentieadres: dr. Gerdien H. de Weert-van Oene, IrisZorg, Postbus 351, 6800 AJ Arnhem.

E-mail: g.weert@iriszorg.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 4-7-2013.

SUMMARY

Detoxification of patients with GHB dependence – G.H. de Weert-van Oene, A.F.A. Schellekens, B.A.G. Dijkstra, R. Kamal, C.A.J. de Jong –

**BACKGROUND** A new detoxification method for GHB dependence was developed recently in the Netherlands. The method involves the use of pharmaceutical GHB.

**AIM** To describe the characteristics of GHB dependent inpatients, the course of the detoxification process and patients' progress in the three months following inpatient detoxification.

**METHOD** 229 GHB dependent patients were monitored during and after inpatient detoxification. Records were kept of the psychiatric symptoms, withdrawal symptoms and relapses.

**RESULTS** The average age of the patients was 29 years; 69% of the patients were male. They reported severe symptoms of co-occurring depression and anxiety. Detoxification was successful in 86% of the patients and, on a whole, the procedure ran smoothly, without complications. However, within three months following detoxification two-thirds of the patients had relapsed and were again taking GHB.

**CONCLUSION** Pharmaceutical GHB can be used as an alternative to the benzodiazepine method for detoxifying patients with GHB dependence. However, the high relapse rates following detoxification are of great concern.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 55(2013)11, 885-890]

**KEY WORDS** detoxification, GHB, withdrawal